

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
PITIE — SALPETRIERE

Année 1971

N° 16

T H E S E

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MADAME NICOLE CASADEVALL NÉE SENNAC

Née le 28 Avril 1945 à PUY-l'EVEQUE (Lot)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 AVRIL 1971

ETUDE DU DEFICIT CORTICOTROPE CHEZ TRENTE SEPT SUJETS
ATTEINTS D'INSUFFISANCE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE.

Président : Monsieur P. ROYER, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556021_0029

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
PITIE — SALPETRIERE

Année 1971

N° 16

T H E S E

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MADAME NICOLE CASADEVALL NÉE SENNAC

Née le 28 Avril 1945 à PUY-I'EVEQUE (Lot)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 AVRIL 1971

ETUDE DU DEFICIT CORTICOTROPE CHEZ TRENTE SEPT SUJETS
ATTEINTS D'INSUFFISANCE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE.

Président : Monsieur P. ROYER, Professeur.



A mon Mari

A mon Père

A ma Mère

A toute ma Famille

A mes Amis

A mon maître Monsieur le Professeur ROYER

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, en témoignage de ma très profonde reconnaissance pour l'esprit d'humilité et d'ardeur qu'il nous a transmis dans l'exercice de la médecine et pour la qualité de son enseignement.

A Monsieur le Professeur agrégé R.RAPPAPORT

qui a accepté de me guider dans l'élaboration de ce travail avec toute sa rigueur d'esprit et sa patience.

Je le remercie profondément.

A Monsieur le Professeur M.MAROIS

en témoignage de mon fidèle attachement.

A tous mes Maîtres dans les hôpitaux de PARIS

Etude du déficit corticotrope
chez 37 sujets atteints
d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire

P L A N

Introduction

I - Analyse de chaque test

- 1)- Test à la Metopirone,
- 2)- Mesure du taux de sécrétion de cortisol,
- 3)- Test de l'élimination de l'eau.

II - Matériel clinique

III - Résultats

- 1)- du test à la Metopirone,
- 2)- du taux de sécrétion du cortisol,
- 3)- du test de l'élimination de l'eau.

IV - Comparaison des tests entre eux

- 1)- Réponse à la Metopirone / taux de sécrétion du cortisol,
- 2)- Elimination de l'eau / taux de sécrétion du cortisol
- 3)- Réponse à la Metopirone / élimination de l'eau.
- 4)- Comparaison des trois tests entre eux.

V - Discussion

- . Renseignements fournis par chacun des tests utilisés,
- . Corrélations entre les trois tests.

VI - Conclusion

- . Recommandations pour une étude ultérieure du déficit corticotrope.

Abréviations

Bibliographie

I N T R O D U C T I O N

L'étude du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire met en oeuvre de nombreux tests. Leur signification varie selon que l'on estime la concentration de l'hormone hypophysaire elle-même (comme pour la somathormone et bientôt les gonado-stimulines) ou l'activité de la glande périphérique. L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien pose ainsi des problèmes d'investigation encore non résolus.

En effet, le dosage de l'ACTH dans le plasma manque de sensibilité, les procédés (non physiologiques) utilisés pour stimuler la sécrétion d'ACTH interviennent sans doute au niveau de centres régulateurs divers, la sécrétion surrénalienne elle-même doit être mesurée par des méthodes très spécifiques dont la routine clinique ne dispose pas.

On recherche ainsi un déficit corticotrophique :

- 1)- Au cours d'une étude systématique des sécrétions antéhypophysaires à titre de diagnostic,
- 2)- Pour faire le bilan des activités restantes après hypophysectomie,
- 3)- Pour évaluer la conséquence d'une corticothérapie prolongée,

- 4)- Enfin, pour poser l'indication d'un traitement cortisonique substitutif.

Notre travail a porté sur 37 observations d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire idiopathique (25 cas) ou tumorale (12 cas) :

- . Chez 36 de ces sujets, nous avons effectué un ou plusieurs tests à la Metopirone,
- . Chez 27, nous avons mesuré le taux de sécrétion du cortisol,
- . Chez 31, nous avons étudié l'élimination de l'eau (avec ou sans corticothérapie).

Nous avons comparé les résultats obtenus à ces différents tests.

Notre but était de découvrir un bon test de dépistage, de déterminer le nombre minimum de tests à pratiquer ; enfin, nous voulions connaître la différence existant entre l'insuffisance hypophysaire d'origine tumorale et non tumorale.

I - ANALYSE DE CHAQUE TEST

- 1)- Test à la Metopirone.
- 2)- Mesure du taux de sécrétion du cortisol.
- 3)- Test de l'élimination de l'eau.

1)- TEST A LA METOPIRONE ou SU 4885

La Metopirone est un inhibiteur direct de la biosynthèse du cortisol (2).

La cortico-surrénale est stimulée par l'ACTH, qui est sécrétée par l'antéhypophyse.

C'est un médiateur chimique hypothalamique (le CRF = corticotropin-releasing factor) qui induit la sécrétion d'ACTH au niveau de l'antéhypophyse.

Les centres hypothalamiques seraient au nombre de deux :

- Un centre d'autorégulation sensible à la concentration plasmatique du cortisol,
- Un centre d'intégration intercentrale dont l'activité tonique serait plus ou moins freinée par le centre précédent.

(Certains y ajoutent un centre responsable des variations nyctémérales de la sécrétion de cortisol. Il serait indépendant des deux autres).

LE PRINCIPE DU TEST A LA METOPIRONE (29)

Le cortisol est le principal stéroïde physiologique capable d'assurer l'autorégulation de ces centres.

Son précurseur immédiat dans sa chaîne de biosynthèse est le composé S. Le composé S n'a aucune action sur les centres régulateurs.

La Metopirone inhibe la 11 beta-hydroxylase et entraîne donc une diminution de synthèse du cortisol.

La sécrétion d'ACTH est accrue, d'où une augmentation de la synthèse surrénale et une sécrétion plus importante de composé S et une augmentation de l'élimination urinaire de son tétrahydrodérivé (THS) dosé par la réaction de Porter et Silber.

Donc, si au cours de l'administration de Metopirone, on constate une élévation de l'excrétion urinaire des corticoides (17 OHCS) que l'on attribue à la présence de THS, bien que ce dernier ne soit pas dosé séparément, on conclura à un fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Dans le cas contraire, pour conclure à un mauvais fonctionnement, il faut avoir prouvé que la surrénale est capable de répondre normalement à une stimulation corticotrophique.

NOUS AVONS EFFECTUE CE TEST SELON LE PROTOCOLE SUIVANT :

Le produit utilisé est de la METOPIRONE en capsules dosées à 250 mg.

L'administration de la Metopirone est faite à raison de 3 g/m²/24 h à répartir en six prises par 24 heures,

régulièrement espacées (une prise toutes les 4 heures).

Jour 1 : . Collection de la totalité des urines
(urines de base).

Jour 2 : . Prise de Metopirone à partir de 8 heures
du matin.

Jour 3 : . Prise de Metopirone,
. Collection de la totalité des urines
(élimination sous Metopirone).

Jour 4 : . Collection de la totalité des urines
(élimination après Metopirone).

Les dosages urinaires des jours 1, 3 et 4 ont porté sur :

- . Les 17 ceto-stéroïdes (17 ceto)
(Réaction de Zimmerman).
- . Les 17 hydroxy-stéroïdes (17 OH)
(Réaction de Porter et Silber).

TAUX DE BASE

Nous avons retenu comme chiffres normaux de base de l'élimination urinaire des 17 OH-stéroïdes, ceux donnés par MIGEON et collaborateurs (30) utilisant une technique très similaire.

Il est de :

$$3,1 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h} \quad \pm \quad 1,1 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$$

si bien que les valeurs normales seront comprises entre :

$0,9 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ $\parallel$ $M - \sigma$	et	$5,3 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ $\parallel$ $M + \sigma$
--	----	--

M = Moyenne

σ = déviation standard.

TAUX DES 17 OH stéroïdes après stimulation

C'est la valeur maximum des 17 OHCS urinaires que nous avons retenue (jour 3 ou jour 4).

La réponse peut être exprimée de diverses façons :

- Le chiffre maximum d'élimination des 17 OHCS,
- La différence entre le taux de base et le chiffre maximum (soit Δ),
- Enfin, le pourcentage d'augmentation (ce qui revient à considérer le facteur par lequel a été multiplié le taux de base lors de la stimulation).

Nous avons retenu les deux premiers modes d'expression qui nous ont semblé équivalents (tableau 2).

En effet, le troisième mode multiplie (par un facteur 2 ou 3 ...) les erreurs qui auraient pu être commises dans l'appréciation du taux de base des 17 OHCS (GANS et ULSTROM (18), GRANT et BROWNING (18), RICHMOND (38), ZUBRUGG (42) considèrent que le taux de base des 17 OH stéroïdes doit au moins être multiplié par 2 (augmentation de 200 %) pour que le test à la Metopirone soit positif).

Il suppose aussi que la réponse reste proportionnelle au taux de base, ce que nous n'avons pas vérifié dans notre série.

VALEURS NORMALES

LELONG et CANLORBE (25), administrant la Metopirone pendant 24 heures, ont trouvé chez 26 enfants normaux les résultats suivants :

Δ Moyen en mg/24 h	Age des enfants
3,33	0 à 2 ans
5,75	2 à 8 ans
6,83	8 à 13 ans
7,47	13 à 15,6/12 ans

BERTRAND et coll. (5), administrant la Metopirone pendant 24 heures, ont trouvé chez 22 enfants normaux, âgés de 8 mois à 15 ans, les résultats moyens suivants :

	17 OHCS maximum (chiffres moyens - mg/24h)
Avant SU	3,13
Pendant SU	5,93
Après SU	13,35

AARSKOG, BLIZZARD et MIGEON (1), faisant le test sur 24 heures, considèrent que le taux maximum des 17 OH stéroïdes doit au moins atteindre $5 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ pour que le test à la Metopirone soit positif.

Nous avons considéré comme normaux les enfants dont le taux maximum d'élimination des 17 OH stéroïdes atteignait ou dépassait $5 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$.

Toutefois, nous n'avons pas pu réunir un nombre suffisant de tests chez des enfants normaux pour présenter nos propres normes.

2)- MESURE DU TAUX DE SECRETION DU CORTISOL

Le taux de sécrétion du cortisol a été mesuré par une technique de dilution isotopique urinaire adaptée de COPE et BLACK (11). Les dosages ont été faits par le Dr GUILLEMANT, Madame BARTHELEMY et Madame MESTRE (Laboratoire de Biochimie du Professeur DESGREZ - CHU de la Pitié-Salpêtrière - Paris).

L'injection intraveineuse de 1-2 H³ cortisol, (produit New England Nuclear Corporation, d'activité spécifique : 35 curies/mole), a été faite par la même personne dans tous les cas étudiés, à 9 heures du matin.

Les urines ont été collectées pendant 48 heures à partir de l'injection.

Au moins 75 % de la radioactivité injectée a été récupérée dans les urines.

Les pertes au cours de l'injection sont négligeables.

TECHNIQUE

Le dosage est pratiqué sur le quart de la quantité totale des urines de 48 heures.

- 1)- Hydrolyse à pH 4,8 avec de l'acide acétique 2 M dans lequel on ajoute du tampon aceto-acétique. On ajoute enfin 2 000 unités/ml de suc d'escargot. On met à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

On rajoute 1 000 unités/ml de suc d'escargot et on remet à l'étuve à 37°, 24 heures.

- 2)- 1ère extraction, volume à volume avec de l'acétate d'éthyle (fraîchement distillé).
- 3)- 2ème extraction : on réunit les deux extraits.
On les lave à la soude puis à l'eau distillée.
- 4)- 1ère chromatographie sur plaque de gel de silice (solvant : dichlorométhane
methanol - eau).
- 5)- 2ème chromatographie sur papier imprégné par un mélange à parties égales de methanol et d'éthylène glycol.
On fait migrer une nuit dans une cuve contenant du dichloro 1-2 éthane.

On sépare ainsi TE d'une part, TF et Allo TF d'autre part.
- 6)- 3ème chromatographie (système Bush 5)
pour chacun des deux éluats ; on sépare ainsi les trois métabolites que l'on élue :

- . TE (tetrahydrocortisone)
- . TF (tetrahydrocortisol)
- . Allo TF (allotetrahydrocortisol),

et on fait sur chacun des éluats un dosage de Porter et Silber et une mesure de l'activité spécifique.

EXPRESSION DES RESULTATS

Nous avons trouvé une concordance satisfaisante entre les activités spécifiques de TF et Allo TF (écart inférieur ou égal à 10 %).

Ces valeurs ont été retenues pour le calcul du taux de sécrétion, exprimé en mg/24 h et corrigé par la surface corporelle.

La réaction de Porter et Silber a été faite avec de l'hydrocortisone comme stéroïde de référence. La différence d'absorption molaire avec les tétrahydrodérivés n'a pas été retenue pour les calculs mais elle explique que l'ensemble de nos valeurs (en particulier pour les enfants normaux = $6,02 \pm 1,92$ mg/m²/24 h) soit plus faible que celles de la littérature.

Les chiffres normaux du taux de sécrétion de cortisol (TSC), chez l'enfant, d'après la littérature, sont les suivants.

Auteurs	Enfants (1 ^o année de la vie exclue)	TSC { . Moyenne . ou valeurs extrêmes mg/m ² /24 h.
BERTRAND (4)	10 enfants	8,5 - 22,5
BERTRAND (3)	37 enfants 2 mois → 18 ans	12,3 ± 2,8
KENNY et al. (22)	13 enfants 4 mois → 14 ans	6,3 - 16,2 (M = 11,8)
KENNY et al. (22)	5 garçons de 11 à 12 ans 5 garçons de 12 à 14 ans 6 garçons de 14 à 18 ans	7,5 - 16,4 (M = 10,2) 8,2 - 13,4 (M = 10,4) 8,1 - 15,8 (M = 11,3)
DEGENHART et al. (14)		12 - 33
PREEYASOMBAT et MIGEON (36)	20 enfants 4 mois → 20 ans	12,1 ± 2,9
KENNY et al. (23)	20 jours < âge < 5ans 5 ans < < 10ans 10 ans < < 15ans 15 ans < < 20ans	11 11 11 12
NEW (32)	11 enfants	7,5

Nous avons mesuré la sécrétion du cortisol chez
13 enfants normaux âgés de 6 ans 5/12 à 10 ans 8/12.

Les résultats sont les suivants :

La sécrétion du cortisol est de 6,02
 $\pm 1,92 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$,
avec des valeurs extrêmes de 3,8 à
10,8 $\text{mg/m}^2/24 \text{ h}$.

3)- TEST DE L'ELIMINATION DE L'EAU

Le retard à l'élimination de l'eau est très connu chez les insuffisants hypophysaires (17, 35, 41). Elle est responsable de l'intoxication par l'eau, souvent observée chez ces malades. Ce retard à l'élimination de l'eau se corrige par administration de cortisone (35).

De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer ce retard à l'élimination de l'eau (opsiurie) :

- Le cortisol augmenterait la filtration glomérulaire. Il rend aussi le tube contourné distal imperméable à l'eau. En son absence, l'eau est réabsorbée.
- Un déficit en cortisol entraînerait une augmentation de l'hormone anti-diurétique (H.A.D) circulante.

PROTOCOLE

- Faire absorber 250 ml/m² à minuit.
- Faire uriner à 7 h 45, avant la charge en eau.
- Le matin à 8 heures : charge en eau - enfant à jeun.
La quantité d'eau administrée est fonction du poids corporel ou de la surface corporelle :

- jusqu'à 25 kg 25 ml/kg
- au delà de 25 kg 700 ml/m²

- Recueil des urines pendant les 4 heures qui suivent l'ingestion.

RESULTATS

On considère le rapport :

$$\frac{\text{eau urinée en 4 heures}}{\text{eau totale ingérée}}$$

On dit qu'il y a opsiurie si le rapport est inférieur à 65 %.

Le test n'est valable qu'en l'absence de déshydratation antérieure, d'autres causes d'opsiurie (insuffisance thyroïdienne (39)) et de diabète insipide (dans les formes tumorales post-opératoires).

II - M A T E R I E L C L I N I Q U E

Nous avons étudié :

- la réponse au test à la Metopirone,
- le taux de sécrétion du cortisol,
- le test à l'eau,

chez :

- 12 sujets atteints de tumeur hypophysaire,
- 25 sujets insuffisants hypophysaires non tumoraux

(âges compris entre 5 mois et 26 ans 6/12.)

°
° °

Pour chaque enfant, nous avons indiqué :

- 1)- Les conditions de naissance
- le terme de la naissance { avant
 à terme
 terme dépassé (post)
 - le poids de naissance
 - la présentation
 - la présence ou l'absence de cri immédiat.

2)- A la date du test

- l'âge réel (AR)
- l'âge osseux (AO)
- l'âge statural (AS) déterminé d'après les courbes de croissance de Sempé et Pedron
- la taille en cm
- le nombre de déviations standard par rapport à la courbe de croissance de Sempé et Pedron (DS)
- le poids en kg.

3)- Les signes pubertaires à la date du test
(d'après les normes de TANNER (40))

- A : Pilosité axillaire
- P : Pilosité pubienne
- S : Développement mammaire
- V : longueur de la verge
- T : largeur x longueur des testicules en cm
- R : 0 = pas de règles
+ = règles (avec indication de l'âge)

4)- Les dosages hormonaux au moment du test

- Hormone somatotrope = STH
 - + : si taux > 5 nano g/ml après stimulation par l'arginine ou (et) l'insuline,
 - : si taux < 5 nano g/ml

Dosages faits initialement dans le Laboratoire du Dr ROSSELIN, puis dans le Laboratoire de l'Unité INSERM 30 (Pr ROYER).

- PBI hormonal exprimé en $\%$ / 100 ml de plasma
(valeur limite inférieure de la normale 4 $\%$).
- Gonado-stimulines urinaires en unités souris/24 h.

- 5)- La présence (+) ou absence (-) de diabète insipide.
- 6)- Le traitement suivi lors du test :
- ET = extrait thyroïdien
 - HC = hydrocortisone
 - NOR = norethandrolone (Nilevar *)
 - OXA = oxandrolone (Anatrophile *)
- 7)- Pour chaque sujet, nous avons indiqué quel test a été pratiqué :
- Test à la Metopirone
 - Sécrétion du cortisol
 - Test de l'élimination de l'eau.
- 8)- Nous avons affecté chaque sujet d'un numéro (1, 2, 37) afin de le repérer dans la suite de ce travail.

25 CAS NON TUMORAUX

Nom	Numéro de dossier
1 AUF...	A 238
2 BER...	B 578
3 BON ...	A 6263
4 CAD...	A 5168
5 CAT...	A 4845
6 CHE...	A 361
7 CHG...	A 1130
8 CHG'...	A 1129
9 COL...	A 1123
10 DEL...	A 7642
11 DOU...	A 414
12 FIN...	2483 L
13 HEL...	A 5033
14 LEC...	A 1554
15 LEO...	A 3431
16 LEV...	A 5276
17 LOR...	A 5165
18 MAL...	A 5110
19 PRO...	A 1866
20 RAU...	A 4422
21 RIP...	A 1926
22 RIQ...	A 6931
23 SCH...	A 5003
24 VAN...	A 2096
25' VER...	A 2108

12 CAS TUMORAUX

NOM	N° dossier	Diagnostic
26 - ALL.	A 5066	Adenome opéré en 1969 - Amenorrhée - galactorrhée
27 - AVU.	A 6359	Crâniopharyngiome opéré en 1968
28 - BEG.	A 988	Crâniopharyngiome opéré en 1963 Récidive opérée en 1968
29 - CAM.	A 1081'	Crâniopharyngiome - Décès en 1970
30 - CHA.	A 1117	Adenome mixte chromophile et éosinophile opéré en 1962
31 - CRO.	A 3428	Crâniopharyngiome opéré en 1965 et 1968
32 - DEM.	A 5754	Malformations du massif facial
33 - DUP.'	A 5568	Tératome de région pinéale irradié en 1956 et 1962 - Décès en 1970
34 - LEN.	A 135	Crâniopharyngiome opéré en 1967
35 - MAN.	A 1704	Crâniopharyngiome opéré en 1960 - Récidive
36 - PAT.	A 1834	Crâniopharyngiome opéré en 1963
37 - THI.	B 070	Crâniopharyngiome opéré en 1969

III - R E S U L T A T S

- I)- du test à la Metopirone
(36 enfants étudiés)
certains ont subi deux ou plusieurs tests.

- II)- du taux de sécrétion du cortisol
(27 enfants étudiés)

- III)- Elimination de l'eau
(31 enfants étudiés)
certains ont subi deux ou plusieurs tests.

I - TEST A LA METOPIRONE

L'élimination des 17 OH cetostéroïdes est exprimée en mg/24 heures et en mg/m²/24 heures.

Nous avons trois chiffres :

- . L'élimination de base,
- . Le chiffre maximum de l'élimination des 17 OHC-stéroïdes (17 OHCS) lors du test,
- . La différence (Δ) entre le chiffre de base et le chiffre maximum.

(la surface corporelle a été déterminée à l'aide des normogrammes de Dubois et Dubois).

En tenant compte de ce seul test,
sur 36 enfants étudiés :

- . 19 ont un déficit corticotrope :
 - 9 sur 12 cas tumoraux
 - 10 sur 24 cas non tumoraux.

12 CAS TUMORAUX

N O M	17 OHCS				
	base mg/24h	maximum mg/24h	base mg/m ² /24h	maximum mg/m ² /24h	Δ mg/m ² /24h
26 - ALL.	2,10	16,30	1,6	11,2	9,6
	3,5	19	2,4	13,10	11,6
27 - AVU.*	0,5	1,2	0,61	1,3	0,69
28 - BEG.	<0,10	0,3	<0,12	0,35	>0,23
29 - CAM.	3	12,5	2,9	12,3	9,4
30 - CHA.	2,6	4	1,2	1,95	0,75
31 - CRO.	3	7,5	2,7	6,94	4,24
32 - DEM.*	1,66	2,50	2,3	3,5	1,2
33 - DUP.*	3	6	1,9	3,89	1,99
34 - LEN.	1,4	2,5	1,5	2,7	1,2
35 - MAN.*	0,5	3,5	0,38	2,69	2,31
36 - PAT.	0,85	8	0,8	7,61	6,81
	1,62	3,03	1,3	2,6	1,3
37 - THI.*	traces	traces	traces	traces	

* : PBI hormonal à la limite inférieure de la normale.

24 CAS NON TUMORAUX

N O M	17 OHCS				
	base mg/24h	maximum mg/24h	base mg/m ² /24h	maximum mg/m ² /24h	Δ mg/m ² /24h
1 - AUF..	2,10	6,55	1,9	6,12	4,22
2 - BER..	0,5	5,2	0,52	5,4	4,88
3 - BON..	0,3	1	1,1	3,70	2,60
4 - CAD..	0,32	1,59	1	4,96	3,96
5 - CAI...*	0,08	1,30	0,09	1,35	1,26
6 - CHE..	0,14	1,1	0,25	1,96	1,71
*	1	2	1,08	2,1	1,02
7 - CHG..	0,29	1,6	0,93	5	4,07
	0,50	2,63	1,5	6,74	5,24
	0,45	4,8	0,92	9,6	8,68
8 - CHG'..	0,4	5,25	0,5	7,3	6,8
	0,81	7,65	1,1	10,5	9,4
9 - COL...	2,15	6,6	2,5	7,7	5,2
	1	8	0,9	7,20	7,11
10-DEL..	1,4	17	1,8	22,36	20,56
11- DOU..	1,15	3,65	1,2	3,8	2,6
12 -FIN..	2	6	2,4	7,3	4,9
13- HEL..	0,20	0,40	0,26	0,53	0,27
14- LEC...*	1,56	8	1,3	6,66	5,36
16-LEV..	3,60	11,35	3,39	10,70	7,31
17- LOR...*	1,75	5,48	2,4	7,71	5,31
18- MAL...*	0,39	1,96	0,36	1,88	1,52
19- PRO..	0,9	11	0,9	11,11	10,21
20- RAU..	6,58	15,10	7,5	17,35	9,85
21- RIP...*	0,4	2,35	0,42	2,50	2,08
22- RIQ...*	0,6	2,5	1,1	4,71	3,61
23- SCH..	<0,10	4,05	<0,2	7,94	>7,74
24- VAN..	<0,01	1,25	<0,02	2,97	>2,95
25- VER...*	<0,10	5,40	<0,15	7,94	7,79
	1,8	14	2,1	16,4	14,3

* PBI hormonal à la limite inférieure de la normale.

nombre de cas

TABEAU 1

Excrétion de base des 17 OHCS

Répartition

tumoraux

non tumoraux

17 OHCS de base
en mg/m²/24 h.



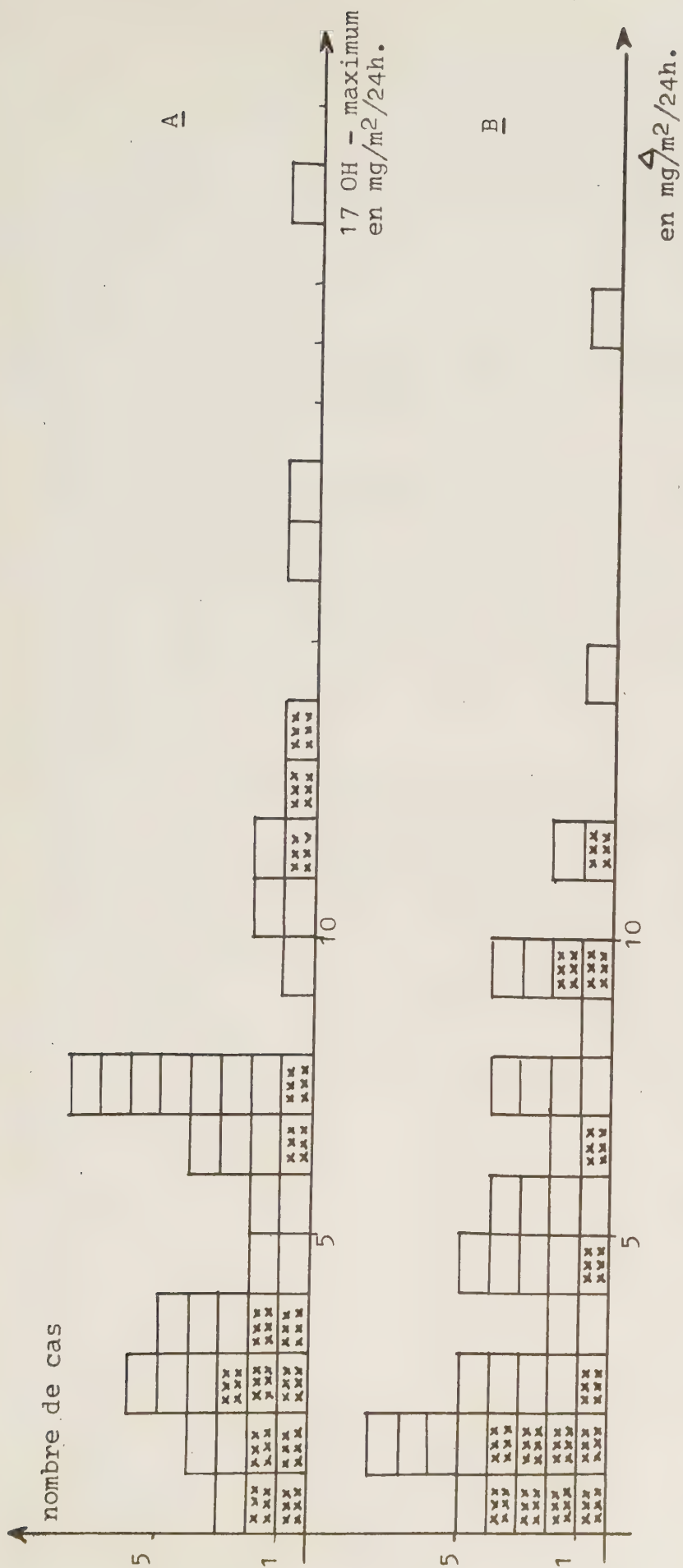


TABLEAU II

Répartition des réponses au test à la Metopirone

A)- En considérant la valeur maximale de 17 OHCS

B)- En considérant la différence () entre le
taux de 17 OHCS de base et le taux après
stimulation.

II - TAUX DE SECRETION DU CORTISOL

La sécrétion du cortisol (TSC) est donnée en mg/24 h et en mg/m²/24 h.

Les trois premières colonnes du tableau donnent les taux de sécrétion calculés d'après chacun des métabolites isolés. Le taux de sécrétion (TSC) retenu est la valeur moyenne de TF et Allo TF (ATF). Il n'a pas été tenu compte de TE lorsqu'il était très différent des valeurs de TF et ATF.

La mesure du taux de sécrétion du cortisol montre une insuffisance cortico-surrénale (déficit de synthèse et sécrétion du cortisol) dans 8 cas :

- . 4 cas sur 12 cas tumoraux
- . 4 cas sur 15 cas non tumoraux.

TAUX DE SECRETION DU CORTISOL CHEZ LES NON TUMORAUX
(15 cas)

N O M	TF mg/24h	ATF mg/24h	TE mg/24h	TSC mg/24h	TSC mg/m ² /24h
1 - AUF..				3,6	3
2 - BER..	7,24	6,09	6,7	6,62	7,02
5 - CAI...*	0,71	0,56	-	0,63	0,65
6 - CHE...*	3,25	3,02	3,62	3,29	3,5
7 - CHG..				4,5	11,6
8 - CHG'..				10	13,6
12- FIN..		1,66	2,05	1,30	1,6
- GAU..				19	16,8
13- HEL..	1,28	1,20	1,33	1,29	1,7
14- LEC...*	2,35		2,93	2,5	2,08
15- LEO..	4,29	-	4,58	4,43	6,9
17- LOR...*					6,7
21- RIP...*					2,31
22- RIQ...*	1,69	1,93	2,09	1,90	3,8
25- VER...*	2,1	2,05	3,25	2,07	2,5

* PBI hormonal à la limite inférieure de la normale.

TAUX DE SECRETION DU CORTISOL CHEZ LES TUMORAUX

(12 cas)

N O M	TF mg/24h	ATF mg/24h	TE mg/24h	TSC mg/24h	TSC mg/m ² /24h
26 - ALL..	5,67	5,39	6,7	5,53	3,9
27 - AVU...*	1	-	5,3	1	1,2
28 - BEG..	-	-	0,16	0,16	0,2
29 - CAM..	5,64	6,83	6,7	6,39	5,8
30 - CHA..	7,61	6,75	7,08	7,8	3,8
31 - CRO..	8,77	-	9,02	8,89	8,2
32 - DEM...*	4,96	4,15	4,68	4,59	5,4
33 - DUP...*				8,4	5,3
34 - LEV..	4,42	4,67	5,29	4,54	4,9
35 - MAN...*	-	-	7,25	7,25	5
36 - PAT..	2,12	2,36	3,45	2,24	2
37 - THI...*			1,6	1,6	1,8

* PBI hormonal à la limite inférieure de la normale.

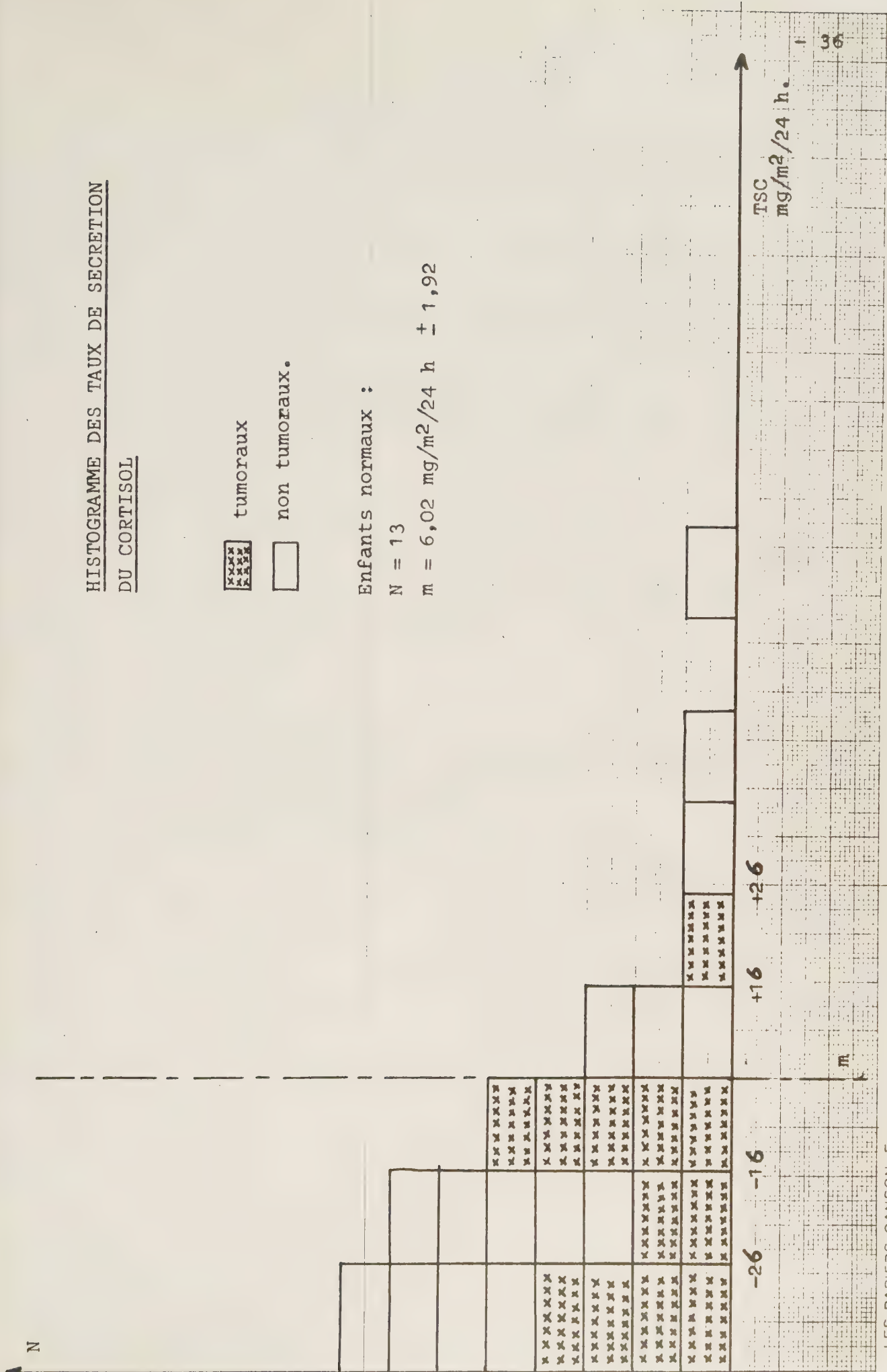
HISTOGRAMME DES TAUX DE SECRETION DU CORTISOL

 tumoraux
 non tumoraux.

Enfants normaux :

N = 13

m = 6,02 mg/m²/24 h ± 1,92



III - TEST DE L'ELIMINATION DE L'EAU

Les résultats sont exprimés en pourcentage

$$\frac{\text{quantité d'eau urinée en 4 h}}{\text{quantité d'eau ingérée}} \times 100$$

Certains tests ont été faits :

- 1)- sans aucun traitement,
- 2)- sous hydrocortisone à dose substitutive (au 4ème jour).

L'étude de l'élimination de l'eau
chez 31 sujets :

- . 15 déficits corticotropes
 - dont -(8 cas chez les tumoraux
 - dont 3 corrigés sous hydrocortisone,
 - (7 cas chez les non tumoraux
 - dont 3 corrigés sous hydrocortisone.

OPSIURIE CHEZ LES NON TUMORAUX

(21 cas)

N O M	<u>quantité urinée</u> <u>quantité ingérée</u>	Hydrocortisone
1 - AUF..	130 %	0
2 - BER..	34 %	0
3 - CAI...*	10 %	0
	14 %	20 mg
	65 %	30 mg
6 - CHE...*	52 %	0
	71 %	0
7 - CHG..	91 %	0
8 - CHG'..	140 %	0
9 - COL..	150 %	0
11 - DOU..	66 %	0
12 - FIN..	120 %	0
13 - HEL..	62 %	0
14 - LEC...*	62 %	0
15 - LEO..	120 %	0
16 - LEV..	106 %	0
17 - LOR...*	10 %	0
	66 %	25 mg
18 - MAL...*	22 %	0
	128 %	20 mg
20 - RAU..	103 %	0
21 - RIP...*	65 %	0
22 - RIQ...*	110 %	0
23 - SCH..	89 %	0
24 - VAN..	62 %	0
25 - VER...*	90 %	0

* PBI hormonal à la limite inférieure de la normale.

OPSIURIE CHEZ LES TUMORAUX

(10 cas)

N O M	<u>quantité urinée</u> <u>quantité ingérée</u>	hydrocortisone
26 - ALL..	27 %	0
27 - AVU.. **	61 %	0
28 - BEG.. **	23 % 80 %	10 mg 10 mg
31 - CRO..	68 %	0
32 - DEM.. *	145 %	0
33 - DUP.. *	13 % 89 %	0 30 mg
34 - LEN..	50 %	0
35 - MAN.. **	40 %	0
36 - PAT..	18 % 86 %	0 25 mg
37 - THI.. **	18 % 118 %	0 30 mg

* : PBI à la limite inférieure de la normale.

** : diabète insipide pitressoprive

IV - COMPARAISON DES TESTS ENTRE EUX

- 1)- Réponse à la Metopirone / taux de sécrétion du cortisol,
 - 2)- Elimination de l'eau / taux de sécrétion du cortisol,
 - 3)- Réponse à la Metopirone / élimination de l'eau.
-



1) - COMPARAISON DU TAUX DE SECRETION DU CORTISOL
ET DU TEST A LA METOPIRONE (26 cas)

Si nous considérons comme normaux les sujets :

- . dont l'excrétion maximum des 17 OHCS, sous Metopirone, est supérieure à $5 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$,
- . dont le taux de sécrétion du cortisol est supérieur à $2,18 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ (M - 26)

Sujets concordants : 16 sur 26 cas

- . Réponse normale au test à la Metopirone } 10 cas
- . Sécrétion du cortisol normale }
(cas : 1, 2, 7, 8, 16, 17, 25, 26, 29, 31)
- . Réponse insuffisante au test à la Metopirone } 6 cas
- . Sécrétion du cortisol basse }
(cas : 5, 13, 14, 27, 28, 37)

Sujets discordants : 10 sur 26 cas

- . Réponse normale à la Metopirone } 2 cas
- . Sécrétion du cortisol basse }
(cas : 12, 36)
- . Réponse insuffisante à la Metopirone } 8 cas
- . Sécrétion du cortisol normale }
(cas : 6, 21, 22, 30, 32, 33, 34, 35).

17 OHCS
max.
mg/m²/24 h

limite inférieure
de la normale

2 cas :

TSC basse
SU normal

10 cas :

TSC normale
SU normal

5

0	3	T
4	5	

limite inférieure
de la normale

6 cas :

TSC basse
SU bas

8 cas :

TSC normale
SU bas

M - 26

TSC
mg/m²/24h

Réponse au test à la Metopirone
en fonction du taux de sécrétion
du cortisol

(T = tumoraux)

2)- COMPARAISON DU TAUX DE SECRETION DU CORTISOL
ET DU TEST DE L'ELIMINATION DE L'EAU (24 cas)

Sujets concordants : 17 cas sur 24 cas

- . TSC basse
 - . opsiurie
- } 7 cas
- (cas 5, 13, 14, 27*, 28*, 36*, 37*)
(dans 3 de ces 7 cas, l'opsiurie est
corrigée par administration d'hydrocortisone).
-
- . TSC normale
 - . pas d'opsiurie
- } 10 cas
- (cas 1, 7, 8, 15, 16, 21, 22, 25, 31, 32*)

Sujets discordants : 7 cas sur 24 cas

- . TSC basse
 - . pas d'opsiurie
- } 1 cas
- (cas 12)
-
- . TSC normale
 - . opsiurie
- } 6 cas
- (cas 2, 17, 26*, 33*, 34*, 35*)
(2 cas d'opsiurie sont corrigés par adminis-
tration d'hydrocortisone).

* tumoral.

$\frac{\text{volume uriné en 4 h}}{\text{volume d'eau ingéré}}$

- 45

limite inférieure
de la normale

1 cas :
TSC basse
pas d'opsiurie

10 cas :
TSC normale
pas d'opsiurie

65 %

0	2 T
4	4

limite inférieure
de la normale

7 cas :
TSC basse
opsiurie

6 cas :
TSC normale
opsiurie

TSC
mg/m²/24h

2,18
M - 26

Test de l'élimination de l'eau
en fonction du taux de sécré-
tion du cortisol.

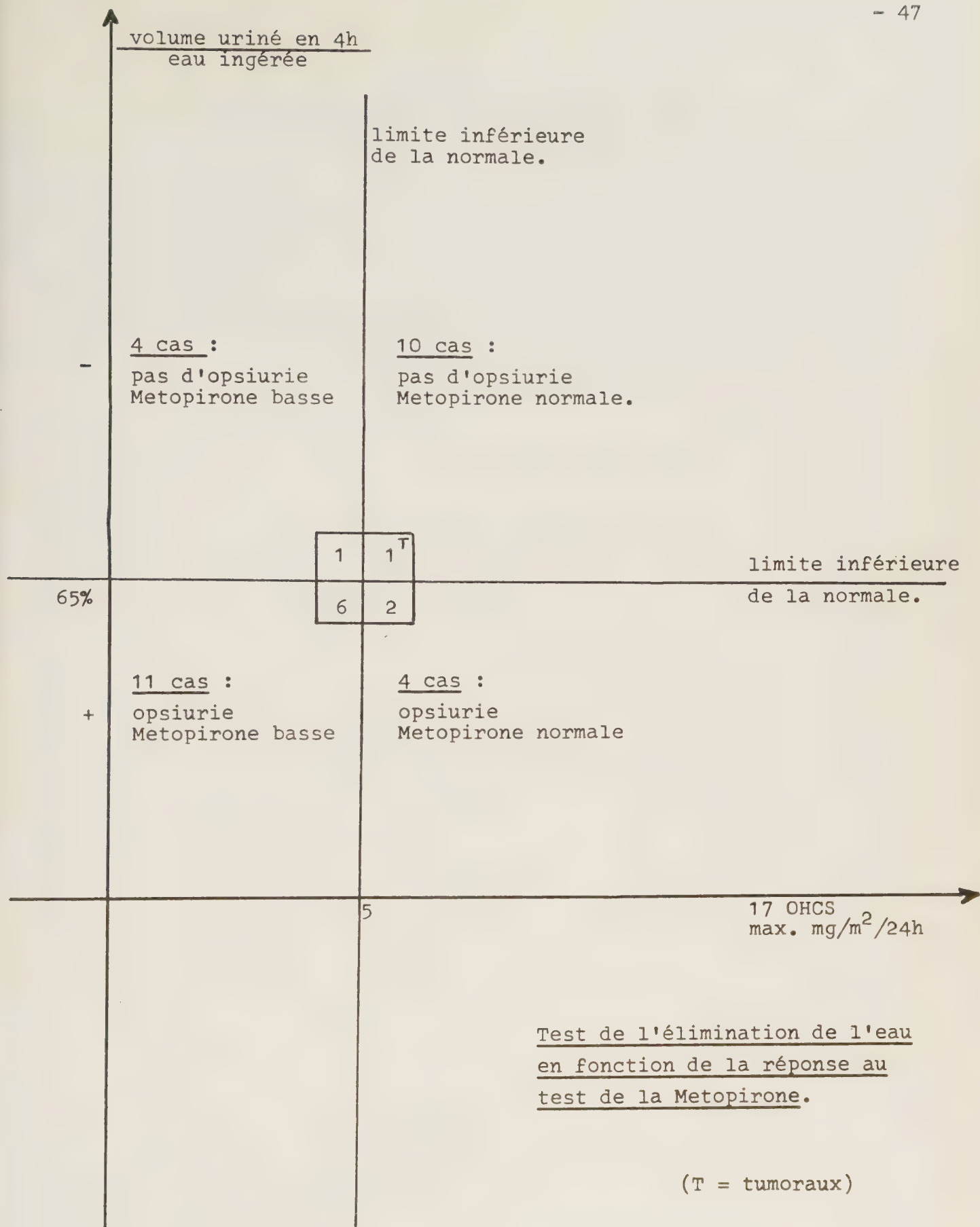
3)- COMPARAISON DES REPONSES AU TEST A LA METOPIRONE
ET AU TEST A L'ELIMINATION DE L'EAU (29 cas)

Sujets concordants : 21 cas sur 29 cas

- . Pas d'opsiurie
 - . Réponse au test à la Metopirone normale
(cas 1, 7, 8, 9, 12, 16, 20, 23, 25, 31*)
- } 10 cas
-
- . Opsiurie
 - . Réponse au test à la Metopirone insuffisante
(cas 5, 13, 14, 18, 24, 27*, 28*, 33*, 34*, 35*, 37*).
- } 11 cas

Sujets discordants : 8 cas sur 29 cas

- . Pas d'opsiurie
 - . Réponse au test à la Metopirone insuffisante
(cas 11, 21, 22, 32*)
- } 4 cas
-
- . Opsiurie
 - . Réponse au test à la Metopirone normale
(cas 2, 17, 26*, 36*).
- } 4 cas



4)- COMPARAISON DES TROIS TESTS ENTRE EUX

23 sujets ont subi les trois tests.

Sujets concordants : 12 cas (4 tumoraux)

6 .. { . Déficit de sécrétion de cortisol
 . Réponse insuffisante au SU
 . Opsiurie
 (cas 5, 13, 14, 27*, 28*, 37*)

6 .. { . Sécrétion de cortisol normale
 . Réponse normale au SU
 . Pas d'opsiurie
 (cas 1, 7, 8, 16, 25, 31*)

Sujets discordants - 11 cas

3 .. { . Sécrétion cortisol normale
 . SU insuffisant
 . Opsiurie
 (cas 33*, 34*, 35*)

3 .. { . Sécrétion cortisol normale
 . SU normal
 . Opsiurie
 (cas 2, 17, 26)

3 .. { . Sécrétion cortisol normale
 . SU insuffisant
 . Pas d'opsiurie
 (cas 21, 22, 32*)

1 .. { . déficit de sécrétion du cortisol
 . SU normal
 . pas d'opsiurie
 (cas 12)

0 .. { . déficit de sécrétion du cortisol
 . Réponse insuffisante au SU
 . pas d'opsiurie

1 .. { . Déficit sécrétion cortisol
 . SU normal
 . opsiurie
 (cas 36*)

V - D I S C U S S I O N

Le défaut de sécrétion d'ACTH par l'antehypophyse est trouvé en présence de lésions tumorales hypothalamo-hypophysaires ou de formes idiopathiques d'insuffisance ante-hypophysaire.

Les principaux tests utilisés mettant en évidence ce défaut de sécrétion sont :

- Metopirone (1, 5, 12, 18, 20, 26, 42)
- Augmentation des corticoïdes plasmatiques pendant l'hypoglycémie insulinique, ou après injection d'un pyrogène (1, 5, 19).
- Taux de sécrétion du cortisol (23).
- Retard à l'élimination de l'eau corrigé par l'administration d'hydrocortisone à doses substitutives (35, 37).
- Dosage d'ACTH plasmatique sous Metopirone (6, 34).

La discussion portera sur :

- 1)- Les renseignements fournis par chacun des tests utilisés dans ce travail,
- 2)- L'analyse des discordances observées entre ces tests,
- 3)- Un examen critique de ces explorations et un essai de protocole pour études prochaines.

RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR CHACUN
DES TESTS UTILISES

1)- METOPIRONE

36 cas étudiés :

Déficit ACTH :

- . 9 sur 12 tumoraux
- . 10 sur 24 non tumoraux,

soit 19 sur 36 cas étudiés.

Dans la littérature :

Auteurs	nombre de cas	Diagnostic	Réponses au test au SU			doses de Metopirone	Critères
			Normale	douteuse	diminuée		
AARSKOG D et coll. (1)	13	insuffisance hypophysaire idiopathique	2		10	300mg/100 pounds x 6 /24h	17 OHCS urin.
BERTRAND J. et coll (5)	15	insuffisance hypophysaire	3		12	3 g/24 h	17 OHCS urin.
BRASEL J.A et coll (8)	25	insuffisance hypophysaire	8		17	300mg/100 pounds x6/24h	17 OHCS urin.
JENKINS J.S & coll (19)	20	adénomes hypophysaires opérés	12		8	750mg x 6 /24h	17 OHCS plasma.
JENKINS J.S & coll (20)	31	adénomes non opérés	20		11	750mg x 6 /24h	17 OHCS urin.
LELONG M. & coll. (25)	21 4	retards de croissance insuffisance hypophysaire	21 1			3 g/24 h	17 OHCS urin.
LELONG M. & coll. (26)	8	insuffisance hypophysaire	1	2	8	3 g/24 h	17 OHCS urin.
NORMAN M. et coll. (33)	9	insuffisance hypophysaire	0		9	oral dose ?	17 OHCS urin.
RICHMOND L. & coll. (38)	9	crânio-pharyngiomes	6	1	2	70mg/kg pendant 24h	17 OHCS plasma.

Difficultés pratiques non négligeables :

- Produit mal toléré :
 - . douleurs épigastriques,
 - . vomissements,
 - . lipothymies,
 - . crises convulsives dans 2 cas.Au cours de ces malaises, nous n'avons pas retrouvé d'hypoglycémie.
- Absorption intestinale variable d'un sujet à l'autre (24)
- Faible durée d'action du produit obligeant à des prises rapprochées, régulières (toutes les 4 heures).
- L'effet bloquant de la 11 beta-hydroxylase est variable (9).
- L'insuffisance thyroïdienne diminue la réponse à la Metopirone (10).

Méthodologie - Critiques :

- Le dosage d'ACTH serait la meilleure technique mais ce dosage est difficile à réaliser en routine et la réponse est parfois insuffisante pour être distinguée du normal.
- Le dosage urinaire des 17 OHCS ne renseigne pas sur l'élimination de THS, seul spécifique du bloc et de la réponse corticotrope.

- La collection des urines de 24 heures risque de masquer la réponse (pic d'élimination de THS) en la diluant avec les métabolites du cortisol.
- Lorsqu'il y a un diabète insipide, les dosages urinaires (de routine) perdent de leur précision.

Ces critiques portent essentiellement sur les réponses faibles au test à la Metopirone que nous retrouverons à propos de l'étude des corrélations entre les tests.

2)- TAUX DE SECRETION DU CORTISOL

Il était généralement admis que la mesure du taux de sécrétion du cortisol fournissait une évaluation de l'activité cortico-surrénale moyenne pendant la durée du test (en général 48 heures).

Dans notre série, 27 sujets ont été étudiés. Huit présentaient une sécrétion inférieure à la normale, mais il est intéressant de noter que la distribution de l'ensemble des cas étudiés est nettement déplacée vers la zone des valeurs basses (voir l'histogramme) puisque 20 cas sont inférieurs à $6 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$ et 7 cas se situent au dessus.

La mesure du taux de sécrétion du cortisol repose sur des bases théoriques discutées aujourd'hui :

- Métabolisme non identique pour chacun des tétra-hydrodérivés,

- La distribution ne se fait peut-être pas strictement dans un seul compartiment,
- L'état de sécrétion stable nécessaire à l'application des calculs de dilution isotopique, et admis jusqu'à une date récente, a été remis en cause par plusieurs auteurs (21 - 27). La sécrétion du cortisol se produit par à-coups indépendants de la variation nyctémérale lente. Le métabolisme d'une dose traceuse diffère selon l'horaire de l'injection. Ceci fournit une explication aux discordances observées entre les activités spécifiques des trois métabolites étudiés ici, donc entre les taux de sécrétion calculés à partir de chacun d'eux. Les variations peuvent atteindre 50 % et doivent rendre très prudente l'exploitation clinique des résultats (16).

3)- TEST D'ELIMINATION DE L'EAU

L'opsiurie est considérée comme un signe fidèle de l'insuffisance en cortisol, depuis la publication du nanisme avec adipsie et oligurie (Debré et Julien Marie (13)).

De réalisation facile en clinique courante, la mesure de l'élimination de l'eau constitue pour beaucoup un test de dépistage facile.

Sans reprendre ici la discussion pathogénique de ce trouble du métabolisme de l'eau (effet direct du cortisol ou hypervasopressinisme secondaire), nous retiendrons la nécessité d'une correction de l'opsiurie par

une dose substitutive d'hydrocortisone pour pouvoir conclure à un retard à l'élimination de l'eau par déficit de sécrétion de cortisol. Malheureusement, ceci n'a été réalisé dans notre série que dans les cas les plus récemment étudiés.

L'apparente simplicité de ce test masque cependant un certain nombre de causes d'erreurs :

- La moindre déshydratation antérieure crée une rétention hydrique excessive, il est donc nécessaire de réaliser ce test dans des conditions d'hydratation correcte, en donnant de l'eau dans les six heures précédant le test,
- Le volume d'eau à absorber est parfois mal accepté et, dans certains cas d'insuffisance corticotrope sévère, on déclenche des vomissements qui rendent impossible la recherche d'une opsiurie,
- Enfin, une insuffisance thyroïdienne (qui entraîne elle-même une opsiurie) peut perturber ce test.

A la vue de ce seul test chez 24 sujets, nous aurions retenu 15 cas avec opsiurie.

Mais nous ne pouvons pas considérer cette analyse de l'opsiurie comme absolument satisfaisante car tous les enfants n'avaient pas reçu un supplément d'eau dans les six heures précédant le test et pour certains, l'iode protéique hormonal était à la limite inférieure de la normale. (sans compter quelques résultats paradoxaux : DEM.. avec une élimination à 135 % en l'absence de diabète insipide).

CORRELATIONS ENTRE LES TROIS TESTS

Il nous semble que deux informations sont données par ces tests :

- . La capacité de sécrétion de l'ACTH, en réponse à une diminution du taux de cortisol circulant sous Metopirone ; cette stimulation met en jeu des centres hypothalamiques, probablement différents de ceux qui sont excités par le stress, l'hypoglycémie aiguë, ou les pyrogènes.
- . La sécrétion du cortisol et, probablement, les modifications du transit de l'eau au niveau du rein qui en dépendent, renseignent sur l'activité moyenne de la cortico-surrénale, donc l'activité corticotrope moyenne (les variations nyctémérales persistent en effet au cours de l'insuffisance corticotrope).

TEST A LA METOPIRONE ET LE TAUX DE SECRETION DU CORTISOL

Nous avons exploré 26 sujets dans les deux tests. Il n'y a pas de différence significative entre les formes idiopathiques et les cas de tumeurs.

Dans les deux groupes :

- les deux réponses sont concordantes dans 16 cas
- elles sont discordantes dans 10 cas :

1)- test au SU normal	}	8 cas
Sécrétion du cortisol abaissée		
2)- test au SU insuffisant	}	2 cas
Sécrétion du cortisol normale		

Les raisons de ces discordances ne sont pas évidentes en raison des critiques inhérentes à chaque test.

Toutefois, nous avons noté que 7 fois sur 10, les sujets de ce groupe "discordant" avaient un iode protéique hormonal à la limite inférieure de la normale ou étaient franchement hypothyroïdiens.

Il est possible que cette insuffisance thyroïdienne modérée ait modifié la réponse au SU 4885 encore plus que la sécrétion du cortisol (6 cas/8). Mais il est possible que l'on ne doive pas s'attendre à une corrélation exacte entre un test de stimulation et un test mesurant une activité basale moyenne.

LE TEST A LA METOPIRONE ET LE RETARD A L'ELIMINATION DE L'EAU

Nous avons exploré par ces deux tests 30 sujets.

Dans les deux groupes :

- les deux réponses sont concordantes dans 21 cas,
- les réponses sont discordantes dans 8 cas :
 - 1)- pas d'opsiurie
 - réponse au SU insuffisante
 - 2)- opsiurie
 - réponse au SU normale

Comparant les mêmes tests, BRASEL et al. (8), sur 22 cas d'insuffisants hypophysaires, obtiennent :

- Sujets concordants : 15 cas
- Sujets discordants :
 - 1)- Pas d'opsiurie }
Réponse au SU insuffisante } 7 cas
 - 2)- Opsiurie }
Réponse au SU normale } 0

Ce dernier groupe parmi les "discordants" est en contradiction avec nos résultats.

Il ne nous semble pas possible de tirer des conclusions de cette comparaison, toutes les possibilités étant réalisées.

LE TAUX DE SECRETION DU CORTISOL ET LE RETARD A L'ELIMINATION DE L'EAU

En principe, on pourrait s'attendre à une bonne corrélation entre ces deux tests, s'ils sont pratiqués dans des conditions techniques satisfaisantes.

Des réponses discordantes sont peut-être dues aux critères que nous avons formulés, car il y a concordance entre les deux réponses dans 17 cas et discordance dans 7 cas : Le groupe avec sécrétion du cortisol normale et opsiurie est le plus important (six cas). On ne peut exclure des causes d'erreurs sur le test de l'élimination de l'eau, les taux de sécrétion de cortisol étant tous nettement situés dans la zone normale.

V I - C O N C L U S I O N

Recommandations pour une étude ultérieure du
déficit corticotrope.

Notre étude est une étude retrospective. Aucun plan défini d'exploration n'avait été établi à l'avance.

- . Il existe parfois entre deux tests un intervalle de quelques mois,
- . Le test de l'élimination de l'eau a été fait parfois dans des conditions critiquables,
- . Le taux de sécrétion du cortisol manque de précision dans les valeurs faibles à cause de la sensibilité insuffisante de la technique utilisée (pour TSC < 2,5 mg/24 h),
- . Enfin, dans certains cas, il existait une insuffisance thyroïdienne mal compensée.

Dans les insuffisances hypothalamo-hypophysaires tumorales, ces explorations servaient de bilan post-opératoire.

Dans les insuffisances hypothalamo-hypophysaires idiopathiques, ils permettent de faire une distinction entre un déficit isolé en STH et les formes associées à un autre déficit stimulinique.

Trois tests ont été utilisés :

- Le test à la Metopirone

En considérant ce seul test, nous trouvons :
19 déficits en ACTH sur 36 cas étudiés.

- Le taux de sécrétion du cortisol

Ce seul test nous donne : 8 déficits sur 27 cas.

- Le test de l'élimination de l'eau

15 cas d'opsiurie sur 31 cas.

Mais pour chacun de ces trois tests, la limite du pathologique est difficile à préciser (nous avons pris comme valeur limite $M - 26$). Mais il existe une continuité entre les valeurs et un grand chevauchement avec la zone normale. Il existe un déficit net pour un petit nombre de cas et une grande zone d'incertitude.

En comparant les tests deux par deux,

- La comparaison du test à la Metopirone et du taux de sécrétion du cortisol nous montre 16 cas concordants sur 26 étudiés,
- Celle du taux de sécrétion de cortisol et du test de l'élimination de l'eau, 17 cas sur 24.

Il existe des discordances nombreuses et pas d'explication physiopathologique univoque. Les problèmes techniques que nous avons discutés nous paraissent jouer un rôle de premier plan.

Il est toutefois possible que deux groupes de tests soient à distinguer :

- 1)- Ceux qui explorent une possibilité de stimulation de la sécrétion d'ACTH, le test à la Metopirone en particulier,
- 2)- Ceux qui renseignent sur l'activité basale spontanée : Mesure du taux de sécrétion, ses variations nyctémérales, les effets métaboliques, en particulier sur le métabolisme de l'eau.

Une exploration de la fonction corticotrope et surrénalienne devrait associer, en fonction de nos possibilités techniques, des tests appartenant à ces deux groupes.

Pour l'étude de l'insuffisance corticotrope, dans le cadre de l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, il nous paraît souhaitable de limiter les indications de ces explorations aux sujets présentant déjà un autre déficit ante-hypophysaire prouvé (TSH - STH ou gonado-stimuline), ou post-hypophysaire (diabète insipide isolé pitressosensible).

Dans ces conditions, le choix sera fait en fonction des possibilités techniques, spécifiques à notre Laboratoire.

Nous pouvons donc envisager un plan d'étude par les tests suivants :

- . Test de l'élimination de l'eau
 - . dans des conditions plus standardisées,

- . si l'hydratation est correcte,
 - . et la correction de l'opsiurie par l'hydrocortisone.

 - . Le test de stimulation par la Metopirone
 - . en dosant soit le composé S dans le sang, soit son métabolite THS dans les urines,
 - . en tenant compte du pic nocturne de sécrétion d'ACTH, peut-être en réalisant un test court la nuit.

 - . Les variations du taux de cortisol plasmatique
(travail en cours)
 - . en mesurant l'élimination urinaire du cortisol et des 17 hydroxy-corticoïdes.
-

A B R E V I A T I O N S

THS	Tetra-hydro dérivé du composé S
17 OHCS	17 hydroxy-cortico-stéroïdes
17 ceto	17 ceto-stéroïdes
M	Moyenne
σ	DéviatiOn standard
Δ	Différence
TE	Tetra-hydrocortisone
TF	Tetra-hydrocortisol
Allo TF	Allo-tetra-hydrocortisol
TSC	Taux de sécrétion du cortisol
HAD	Hormone anti-diurétique
AR	Age réel
AO	Age osseux
AS	Age statural
DS	déviatiOn standard
ET	Extrait thyroïdien
HC	hydrocortisone
NOR	Norethandrolone
OXA	Oxandrolone.

B I B L I O G R A P H I E

- 1- AARSKOG D., BLIZZARD R.M. et MIGEON Cl. J
Response to Methopirapone (SU 4885) and pyrogen
test in idiopathic hypopituitary dwarfism.
J.C.E.M. 25 : 439-444 (1965).
- 2- BERTRAND J.A.
Cours de chimie pathologique
Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Lyon.
- 3- BERTRAND J.
Personnal communication.
- 4- BERTRAND J., LORAS B., CAUTENET B.
Cortisol secretion rate determination in children
by an isotope dilution method.
Acta End. 45 suppl. 89 : 16-17 (1964).
- 5- BERTRAND J. OLLAGNON C, SAEZ J.M., FOREST M., ROUX H
et CAUTENET B.
Exploration fonctionnelle hypophyso-surrénale chez
l'enfant : valeur du test à la Metopirone comparée
à celle de la réponse des 17-hydroxy-corticostéroïdes
plasmatiques au cours de l'hypoglycémie insulinaire.
Ann. Endocrin. 24 : 881-887 (1963).
- 6- BINOUX F., GIRARD M.T., Pham HUU-TRUNG, CANLORBE P. et
MOZZICONACCI P.
La régulation hypophyso-surrénale dans l'hyperpla-
sie congénitale des surrénales.
Arch. franç. Pédiat. 24 : 369 (1967)

- 7- BINOUX M. et al.
Study of plasma growth hormone and ACTH levels
in various states of pituitary adrenal dysfunction.
Ann. Pédiat. 15 : 367-374, Mai 1968.
- 8- BRASEL J.A., WRIGHT J.C., WILKINS L. et BLIZZARD R.M.
An evaluation of seventy-five patients with hypo-
pituitarism beginning in childhood.
Amer. J. Med. 38 : 484, (1965).
- 9- BROWNIE et SPRUNT
Metopirone in the assesment of pituitary adrenal
function.
Lancet i : 773, (1962).
- 10- CESSOF M.H., LYNE C., MAISEY M.N. et STURGE R.A.
Effect of thyroïd failure on the pituitary adrenal axis.
Lancet 7596 : 642-644 (1969).
- 11- COPE C.U., BLACK E.G.
The behaviour of 14-C cortisol and estimation of
cortisol production rate in man.
Clin. Sci. 17 : 147 (1958)
- 12- CUSHMAN P. HILTON Jr et J.G.
Studies of Metyrapone responses in patients with
pituitary disease.
J. Endocrin. 43 : 377-380 (1969).
- 13- DEBRE R. et MARIE J.
Nanisme avec hypotrophie des organes génitaux,
oligodipsie et hyperhydrophilie.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 54 : 1347-1358 (1938)
- 14- DEGENHART N.J., VISSER H.K.A., WILMINK R. et CROUGH S.W.
Aldosterone and cortisol secretion rates in enfants
and children with congenital adrenal hyperplasia.
Acta End. 48 : 587-601 (1965)

- 15- GENNES J.L. de et ROYER P.
Réévaluation à l'occasion de la révision analytique
de 26 cas, des aspects biologiques, étiologiques
thérapeutiques et diagnostiques du nanisme hypo-
physaire.
Sem. Hôp., Paris 38 : 1148-1169 et 1876-1900 (1962)
- 16- GIRARD F., BINOX M., COMBOURIEU M., MOZZICONACCI P.
Variations circadiennes de l'activité cortico-
trope du plasma
Acta Paediat. Scand. 57 : 1-82 (1968)
- 17- GODARD C., DE SOUSA R.C. et PILLOUD P.
Etude d'un trouble du métabolisme hydrique dans un
cas de panhypopituitarisme.
Ann. Paediat. 205 : 355-380 (1965)
- 18- HUBBLE D.
Paediatric endocrinology.
- 19- JENKINS J.S., ELKINGTON S.G.
Metyrapone and pyrogen in the assessment of pitui-
tary adrenal function - after removal of pituitary
adenoma.
Lancet ii : 991-994 (1964)
- 20- JENKINS J.S. et ELSE W.
Pituitary - adrenal function tests in patients
with untreated pituitary tumours.
Lancet ii : 940-943 (1968).
- 21- KELLY W.G.
Questions concerning the validity of one of the
assumption underlying the determination of the
secretory rate of cortisol.
Steroids 16 : 5, 579-602 (1970).

- 22- KENNY F.M., PREEYASOMBAT C. et MIGEON C.J.
Cortisol production rates. II- Normal infants children and adults.
Paed. 37 : 34-42 (1966)
- 23- KENNY F.M., RICHARDS C. et TAYLOR F.H.
Reference standards for cortisol production and 17-hydroxy-corticosteroid - Excretion during growth : variation in the pattern of excretion of radiolabeled cortisol metabolites.
Metabolism XIX : 280-290 (1970).
- 24- LANDON J.
Some aspects of the pharmacology of Metopyrone
Symposium on the Investigation of hypothalamic pituitary-adrenal function.
- 25- LELONG M. et CANLORBE P.
A new method of pituitary exploration and its use with children : the Metopyrone test.
Acta Paediat. suppl. 146 : 97-100 (1963).
- 26- LELONG M., CANLORBE P., BORNICHE P., JOB J.Cl. et SCHOLLER R.
Le test à la Metopirone (SU 4885) chez l'enfant.
Résultats dans 150 cas pathologiques.
Sem. Hôp. 16 : 957-958 (1964).
- 27- LIBERT R. et HERTOUGH de R.
Critical study on cortisol production rate
Steroids 16 : 5, 539-552 (1970).
- 28- MAKIN H.L.J., EDWARDS R.W.H. et CLAYTON, BARBARA E.
Cortisol production rates in children.
Clin. Sci. 34 : 549-558 (1968)

- 29- MATHIEU DE FOSSEY B., BRICAIRE H. et DE GENNES L.
Un nouveau test d'exploration hypophysaire.
Le test à la Metopirone ou SU 4885.
Presse Méd. 69 : 1035 (1961).
- 30- MIGEON C.J., GREEN O.C. et ECKERT J.P.
Study of adreno-cortical function in obesity.
Metabolism 12 : 718-737 (1963).
- 31- NEW M.I., SEAMAN M.P. et PETERSON R.E.
A method for the simultaneous determination of the
secretion rates of cortisol, 11-desoxycortisol,
corticostérone, 11-desoxycorticosterone and aldoste-
rone.
J.C.E.M. 29 : 514-522 (1969).
- 32- NEW M.I., with the technical assistance of SUVANNAKUL L.
Male pseudohermaphrodism due to 17 alpha-hydroxy-
lase deficiency.
J. Clin. Invest. 49 : 1930-1941 (1970).
- 33- NORMAN M. et KAPLAN M.D.
Assessment of pituitary ACTH secretory capacity
with Metopirone
J.C.E.M. 23 : 953-960 (1963).
- 34- MOSES A M et al.
Stimulation and inhibition of ACTH releases in
patients with pituitary disease.
J. clin. Endocrin. 28 : 1581-1588 (nov. 1968).
- 35- OLEESKY S. et STANBURY S.W.
Effect of oral cortisone on water diuresis in
addison's disease and hypopituitarism.
Lancet 2 : 664-666 (1951).

- 36- PREEYASOMBAT C. et MIGEON J.C.
Cortisol production rate. II- Normal infants,
children and adults.
Pediatrics 37 : 34 (1966).
- 37- RAISZ L.G., MCNEELY W.F., SAXON L. et ROSENBAUM J.P.
The effect of cortisone on water diuresis and renal
function in man.
J. clin. Invest. 36 : 767-779 (1957).
- 38- RICHMOND L. CHAPPEL J. et CLEVELAND W.V.
Response of children to Methopyrapone.
J. Pediat. 64 : 381-386 (1964).
- 39- STEPHAN F. et REVILLE P.
Action de l'hormone anti-diurétique sur le rein.
Inter-actions avec d'autres hormones.
Vasopressine et hypervasopressinismes réactionnels.
- 40- TANNER
Growth and adolescence.
Blackwell (Oxford) 2nd edition.
- 41- WHITTAKER S.R.F. et WHITEHEAD T.P.
The diagnosis and treatment of hypopituitarism.
Brit. Med. J. 2 : 265-269 (1954).
- 42- ZURBRUGG R.P. et JOSS E.E.
Diagnostic procedures in hypopituitary dwarfism.
II- Evaluation of ACTH deficiency.
Helv. Paediat. Acta 4 : 382-396 (1970).
-

